

Leptin Hormonun Bazı Fizyolojik Sistemler Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi

Tahsin UZUN^{1*}, Bülent BAYRAKTAR²

¹Bayburt Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bayburt, Türkiye

²Bayburt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Bayburt, Türkiye

Anahtar Kelimeler:

Leptin,
Adipokin,
Hormon,
Fizyolojik sistem

Özet

Leptin, organizmadaki yağ depoları ve iştahı düzenleyerek tokluk duygusu oluşturarak beslenmeyi düzenleyen önemli bir adipokin hormondur. Nöroendokrin fonksiyonlar, reproduksiyon, hemopoiezis ve angiogenez, üreme, enerji regülasyonu, metabolik süreçlerde önemli rolü bulunmaktadır. Plazmadaki leptin seviyesi, vücuttaki yağ miktarı ve enerji dengesini etkileyen önemli faktörlerden birisidir. Leptin, organizmada adipoz dokunun yanı sıra hipotalamus, hipofiz, iskelet kası gibi birçok organ ve dokudan sentezlenmektedir. Adipositlerden salınan Leptin, merkezi sinir sistemini etkileyerek immün, endokrin ve üreme sistemi, enerji regülasyonu başta olmak üzere birçok metabolik süreci düzenleyen bir antiobezite faktörüdür. Leptin hormonun fizyolojik süreçlerdeki mekanizmalarının aydınlatılması nedeniyle önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu derleme literatür bilgileri ışığında leptin hormonunun fizyolojisi ve bazı fizyolojik sistemler üzerine etkisi irdelenecektir.

Investigation of The Effect of Leptin Hormon on Some Physiological Systems

Keywords:

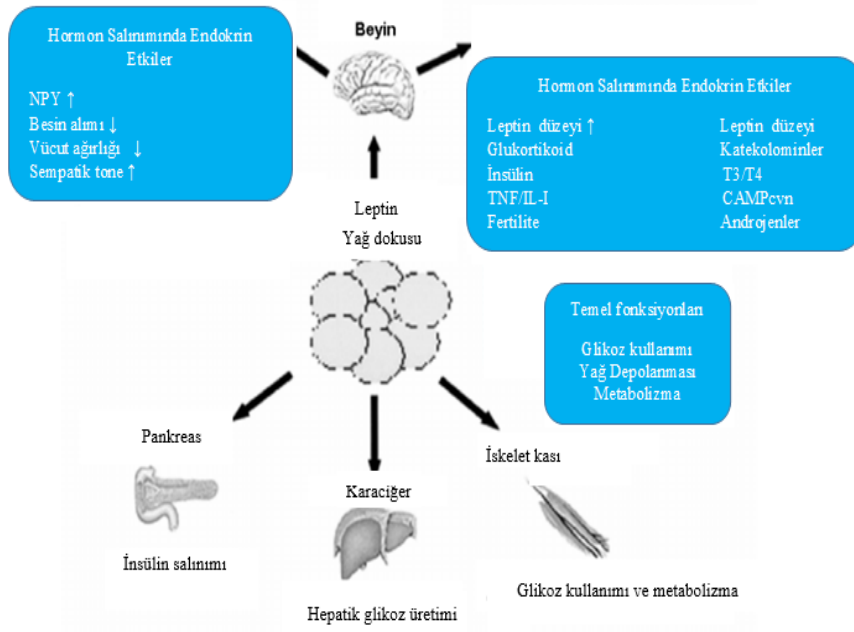
Leptin,
Adipokine,
Hormone,
Physiological
system

Abstract

Leptin is an important adipokine hormone that regulates nutrition, regulating fat stores in the organism and a sense of satiet that regulates appetite. Neuroendocrine functions, reproductions, hemopoiesis and angiogenesis, reproduction, energy regulation, metabolic processes have an important role. The level of leptin in plasma is one of the important factors affecting the amount of fat and energy balance in the body. Leptin is synthesized from many organs and tissues such as hypothalamus, pituitary, skeletal muscle as well as adipose tissue in the organism. Leptin, which is released from adipocytes, is an antiobesity factor that affects the central nervous system and regulates many metabolic processes such as immune, endocrine and reproductive system, energy regulation. Leptin has become an important research topic due to the elucidation of the mechanisms of the hormone in physiological processes. In the light of the literature, this review will examine the physiology of leptin hormone and its effects on some physiological systems.

1. GİRİŞ

Leptin, reproduksiyon [1], kan yapımı [2], anjiyogenez [3] ve osteogenezis [4], immünite [5], metabolik [6] süreçlerde rolü bulunan önemli bir adipokin hormondur. Vücutta yağ dokuda sentezlenen leptin, plasenta, kalp, kemik, mide fundus epiteli, hipofiz ve meme bezi tarafından salgılanmaktadır [7-13].



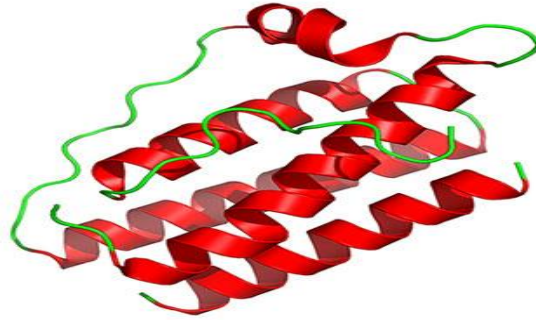
Şekil 1. Leptinin hipotalamus, iskelet kasları ve pankreas, karaciğer organları üzerindeki etkileri [14]

Leptin, adipositlerden uyarıcı bir faktör olarak salınıp hipotalamusla etkileşerek merkezi sinir sistemi üzerinden immün sistem, endokrin sistem ve üreme sistemindeki başta enerji dengesinde birçok metabolik süreci düzenleyen etkiye sahiptir. Bu derlemede, son literatür verileri ışığında leptin molekülünün yapısı, fizyolojisi, bazı fizyolojik sistemler üzerindeki etkisine yönelik bilgi içermektedir

2. FİZYOLOJİSİ

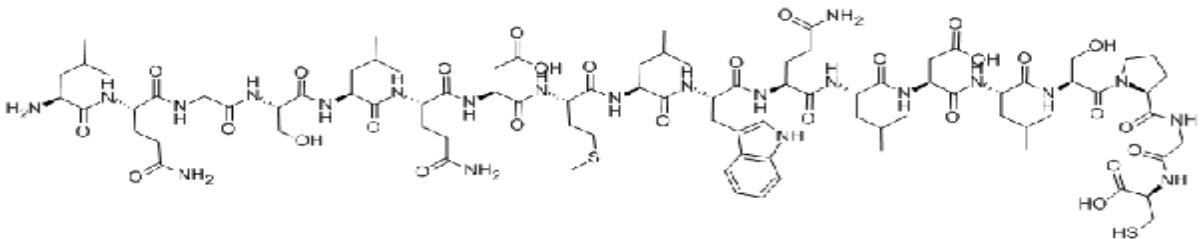
2.1. Leptin Yapısal Özelliği

Leptin, 16 kDA molekül ağırlığında tek zincirli ve 167 aminoasit içeren polipeptid yapıda bir hormondur [14], [15].



Şekil 2. Leptin tersiyer yapısının stereo görünümü [17].

Leptin ile ilgili olarak yapılan araştırmalar sonucunda 4'lü sarmal yapıya sahip olduğu ve helikal sitokin ailesi üyelerine benzerlik göstermesi nedeniyle sitokin sınıflandırılması içerisinde yer almaktadır [16].



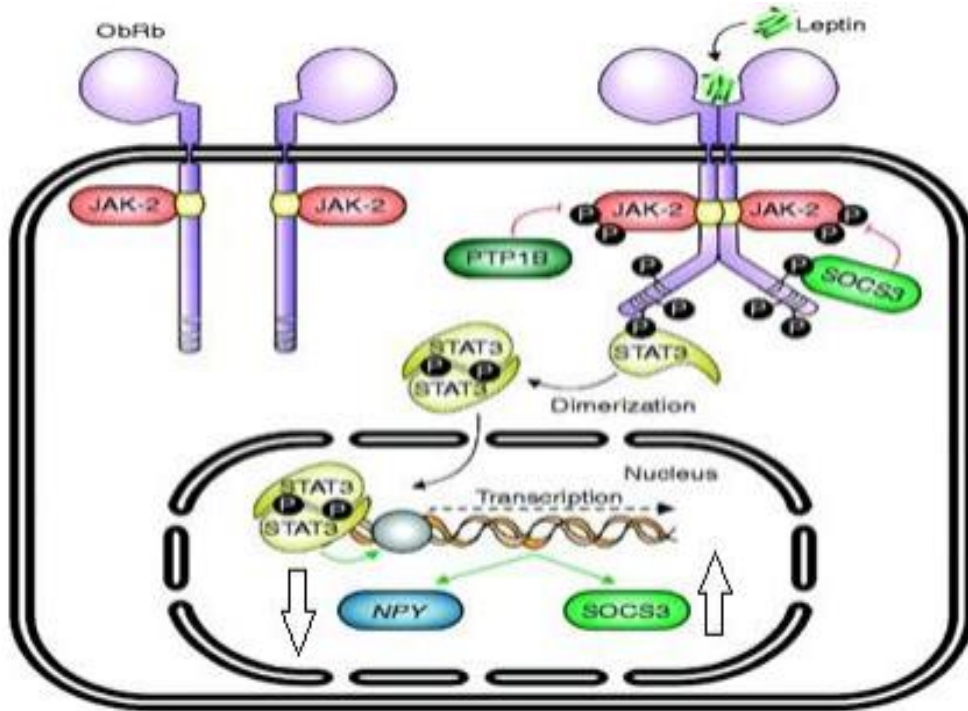
Şekil 3. Leptin kimyasal yapısı [18]

2.2. Leptin Sekresyonunun Düzenlenmesi

Leptin hormonu sekresyonu büyüme faktörleri, sitokinler, bazı hormonlar etkilemektedir. İnterlökin-1 ve TNF- α gibi akut faz reaktanları, T lenfositlerin çoğalıp gelişmesinde rolü bulunan leptin, T hücresinin immun yanıtlarını düzenlemektedir [20]. CD4+T hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonu [21], 2007), CD71, CD11c, CD11b, HLA-DR ve CD25, monosit ve makrofajların proliferasyonu ve IL-2 ve IFN- γ üretimini artırarak IL-4 düzeyini azaltmasıyla Th1/Th2 dengesinde rolü bulunmaktadır [21]. Leptin üretimi östrojenleri artırırken androjenleri inhibe etmektedir [22].

2.3. Etki mekanizması Ve Fonksiyonları

Leptin etki mekanizmasının gerçekleştirilmesi hipotalamustaki reseptörlerine bağlanma sonucunda gerçekleşmektedir. Kendine özgü reseptörlere bağlanmasıyla birlikte JAK-STAT (Janus kinase/signal transducers and transcription) yolu başlatılmakta ve nöropeptid Y (NPY) regüle edilmektedir [23].



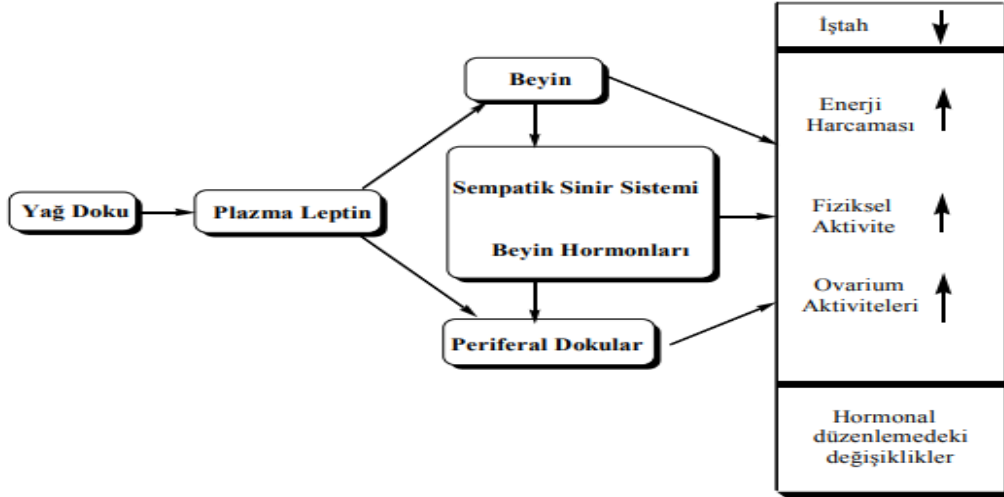
Şekil 4. Leptin ile aktifleşen JAK/STAT yolu [25]

Leptin, hipotalamus üzerindeki negatif “feedback” etkisi sayesinde gıda alımı ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi, obezite gelişmesini engellenmesini sağlamaktadır [25]. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin hormonları leptin üretimini uyarırken tiroid, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruziyet, katekolaminler inhibitör etki göstermektedirler [26]. Diurnal bir ritme sahip olan leptin hormonunun dolaşımdaki yarı ömrü ortalama olarak 30 dakikadır. Pulsatif olarak yemekten 2-3 saat sonra salgılanmaktadır. Sabah erken saatlerde pik düzeyde iken öğleden sonra en düşük düzeylere inmektedir [25].

Leptin, mitokondri membranındaki uncoupling proteinler aracılığıyla sempatik sistem aktivitesini artırarak enerji harcanımı indüklemektedir [27]. Kanser ve AIDS gibi hastalıklarda sitokin seviyesinin artması neticesinde oluşan kaşeksiye leptinin neden olabileceği bildirilmektedir [28]. Artmış olan leptin sekresyonu kronik pozitif enerji dengesinde, azalmış leptin sekresyonu da negatif enerji dengesinde rolü bulunmaktadır [29].

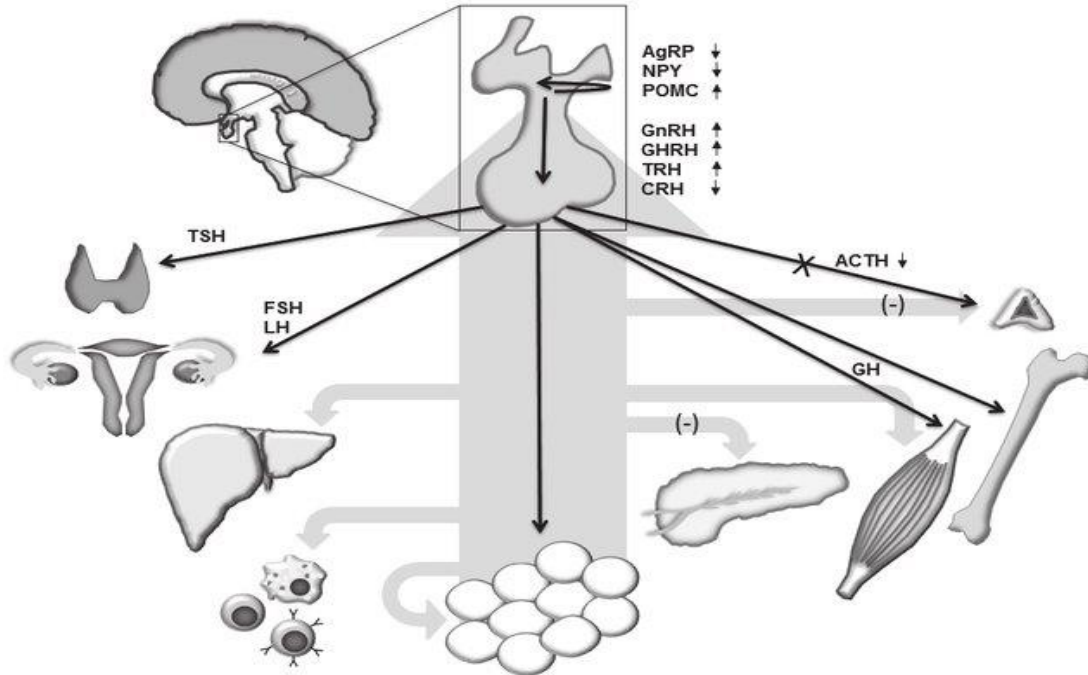
3. FİZYOLOJİK SİSTEMLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Leptin hormonu, immün sistemde doğal ve adaptif immün yanıtın şekillenmesinde etkili bir moleküldür. Leptin, kortikosteroidlerin salınımını inhibe etmek suretiyle immün sistem üzerinde etkisini göstermektedir. Akut enfeksiyonlarda ve inflamatuvar olaylarda artış göstermektedir. Eksikliğine bağlı olarak, hematopoezde defektler oluşmaktadır. Açlıkta leptin düzeyi azalırken, kortizol düzeyi artmaktadır. Böylelikle hipotalamo-hipofiziyer aksı aktifleşmektedir [30].



Şekil 5. Leptinin Fizyolojik Etkileri [31]

Plazma leptin düzeyi, soğuk, ağırlık kaybı, açlık veya enerji kısıtlaması olduğu durumlarda azalma, aşırı besin alımı, cerrahi stres durumlarında ise artma gösterir. İnsülin, glukokortikoidler, serotonin, östrojen gibi hormonların leptin sekresyonunu arttırdığı bildirilmektedir [25]. Leptin, plasenta ve ovaryuma eksprese edilmesi reproduktif sistem üzerinde etkisi olabileceği bildirilmiştir. Leptin, gonadotropin ve seks steroid sentezini artırması nöropeptid Y sayesinde gerçekleşmektedir. Hipogonadotropik hipogonadizm gösteren ve steril olan C57BL/6J ob/ob farelerinde diyet kısıtlaması ve leptin verilmesi ile pubertenin başlaması ve infertilite düzelmesini sağlamıştır [32].



Şekil 6. Leptin hormonunun temel etkileri [32]

Leptinin fizyolojik sistemler üzerinde merkezi ve çevresel etkileri bulunmaktadır. Hipotalamus leptininde proopiomelanokortin (POMC) ekspresyonu indüklenir ve agouti ile ilişkili protein (AgRP) ve nöropeptid Y (NPY) inhibe edilmektedir. Böylece bu değişiklikler gonadotropin salgılatıcı hormonların (GnRH), tirotropin (TRH) salınımını artırmaktadır. Bir tiroid uyarıcı hormon (TSH) olarak, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) ve büyüme hormonu (GH) hipofizden salgılanmaktadır. Leptin kortikotropin salgılatıcı hormonu (CRH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını azaltmakta ve pankreas β-hücrelerinden insülin sekresyonunu inhibe etmektedir [32]. Normal sıçanlara leptin verilmesi ile de pubertenin başlangıcının hızlandırılması leptin hormonunun üreme sistemi üzerindeki etkisini göstermektedir [33].

4. SONUÇ

Leptin, adipoz doku, plasenta, iskelet kası, mide, meme epiteli ve beyin dokusu tarafından salgılanmaktadır. Leptin hormonun plazmadaki seviyesi, vücuttaki yağ miktarı, vücut kitle indeksi, insülin, glukokortikoidler, somatostatin, katekolaminler, prolaktin, tiroid, büyüme hormonu gibi birçok etmene bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Dolaşıma katılan leptin beyin-omurilik sıvısına geçerek hipotalamustaki sinir hücrelerinde kendine özgü reseptörlere bağlanmasıyla besin alımı, enerji dengesi ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde görev almaktadır. Leptin hormonu, birçok metabolik hastalık ve bozukluklarla olan ilişkisi nedeniyle bu hastalıkların moleküler ve fizyolojik mekanizmalarının anlaşılması açısından ileride yapılacak çalışmalar açısından büyük bir önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- [1] F. F. Chehab, M. E. Lim ve R. Lu, "Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin," *Nat Genet.*, cilt 12, pp. 318-320, 1996.
- [2] B. D. Bennet, G. P. Solar, J. O. Yuan ve G. R. Thomas, "A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis," *Curr Biol.*, cilt 6, pp. 1170- 1180, 1996.
- [3] A. Bouloumie, H. C. A. Dresler ve M. Lafontan, "Leptin, the product of the Ob gene, promotes angiogenesis," *Circ Res.*, cilt 83, pp. 1059-1066, 1998.
- [4] U. T. Iwaniec, R. P. Heaney, D. M. Cullen ve J. A. Yee, "Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro," *J Bone Miner Res.*, cilt 13, pp. 2-12, 1999.
- [5] G. M. Lord, G. Matarese, J. K. Howard, R. J. Baker, S. R. Bloom ve R. I. Lechler, "Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression," *Nature*, cilt 394, pp. 897-901, 1998.
- [6] S. Kamohara, R. Burcelin, J. L. Halaas, J. M. Friedman ve M. J. Charron, "Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment," *Nature*, cilt 389, pp. 374-377, 1997.
- [7] M. K. Sinha, "Human leptin: the hormone of adipose tissue," *Eur J Endocrinol.*, cilt 136, pp. 461-464, 1997.
- [8] W. F. Blum, P. Englaro, S. Hanitsch, A. Juul, N. T. Hertel, J. Müller, N. E. Skakkebaek, M. L. Heiman, M. Birkett, A. M. Attanasio, W. Kiess ve W. Rascher, "Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone," *J Clin Endocrinol Metab.*, cilt 82, pp. 2904-2910, 1997.
- [9] B. Morash, A. Li, P. R. Murphy, M. Wilkinson ve E. Ur, "Leptin gene expression in the brain and pituitary gland," *Endocrinology.*, cilt 140, pp. 5995-5998, 1999.
- [10] A. Bado, S. Lévassieur, Y. Le Marchand-Brustel ve M. J. M. Lewin, "The stomach is a source of leptin," *Nature.*, cilt 394, pp. 790-793, 1998.
- [11] N. Hoggard, L. Hunter, J. S. Duncan, L. M. Williams, P. Trayhurn ve J. G. Mercer, "Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta," *Proc Natl Acad Sci.*, cilt 8, pp. 11073-11078, 1997.
- [12] J. Auwerx ve B. Staels, "Leptin," *Lancet.*, cilt 351, no. 9104, pp. 737-742, 1998.
- [13] S. M. Smith-Kirwin, D. M. O'Connor, J. De Johnston, E. D. Lancey, S. G. Hassink ve V. L. Funanage, "Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, cilt 83, no. 5, pp. 1810-1813, 1998.
- [14] U. Meier ve A. M. Gressner, "Endocrine regulation of energy metabolism: Review of epithelial cells and breast milk," *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, cilt 83, pp. 1810-1813, 2004.
- [15] S. Christos ve M. D. Mantzoros, "The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence," *Ann Intern Med.*, cilt 13, pp. 671-680, 1999.
- [16] G. J. Martin ve G. Y. Megan, "Handbook of Biologically Active Peptides," Chapter, cilt 152, pp. 1129-1133, 2013.
- [17] RCSB, "Protein Data Bank," 2018. [Çevrimiçi]. Available: <https://www.rcsb.org/structure/1AX8>. [Erişildi: 01 12 2018].

- [18] "Chemical Book," 2018. Available: <https://www.chemicalbook.com / Chemical Product property-US-CB1179303.aspx>. [Erişildi: 01 12 2018].
- [19] A. Hekimoğlu, "Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü," *Dicle Tıp Dergisi*, cilt 33, no. 4, pp. 259-267, 2006.
- [20] D. Özbacı ve M. Şahin, "Leptin ve immün sistem," *S.D.Ü Tıp Fak. Derg.*, cilt 14, pp. 51-55, 2007.
- [21] G. Matarese, S. Moschos ve C. S. Mantzoros, "Leptin in immunology," *The Journal of Immunology*, cilt 174, no. 6, pp. 3137-3142, 2005.
- [22] H. Shimizu, Y. Shimomura, Y. Nakanishi, A. Futawatari, K. Ohtani, N. Sato ve M. Mori, "Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects," *Journal of Endocrinology*, cilt 154, no. 2, pp. 285-292, 1997.
- [23] V. Sánchez-Margalet, C. Martín-Romero, J. Santos-Alvarez, R. Goberna, S. Najib ve C. Gonzales-Yanes, "Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action," *Clin Exp Immunol.*, cilt 133, pp. 11-19, 2003.
- [24] L. Marroqui, A. Gonzalez, P. Neco, E. Caballero-Gardio, E. Vieira, C. Ripoll ve Quesada I, "Role of leptin in the pancreatic beta-cell: effects and signalling pathways," *Journal of Molecular Endocrinology*, cilt 12, 2012.
- [25] G. Boden, X. Chen, M. Mozzoli ve I. Ryan, "Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects," *J Clin Endocrinol Metab.*, cilt 81, pp. 3419-3423, 1996.
- [26] K. Aslan, Z. Serdar ve H. A. Tokullugil, "Multifonksiyonel hormon: leptin," *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, cilt 30, no. 2, pp. 113-118, 2004.
- [27] K. Rahmouni ve W. G. Haynes, "Leptin signaling pathways in the central nervous system: interactions between neuropeptide Y and melanocortins," *Bioassays*, cilt 23, pp. 1095-1099, 2001.
- [28] D. Esin, "Obez Primer Hipertansiyonlu ve Obez Olmayan Primer Hipertansiyonlu Bayan Olgularda Serum Leptin Düzeyleri," *Uzmanlık Tezi*, 2005.
- [29] E. Jequier ve L. Tappy, "Regulation of body weight in humans," *Physiol Rev.*, cilt 79, pp. 451-480, 1999.
- [30] C. Martín-Romero, J. Santos-Alvarez, R. Goberna ve V. Sanchez-Margalet, "Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes," *Cell Immunol.*, cilt 199, p. 1524, 2000.
- [31] Y. Chilliard, M. Bonnet, C. Delavaud, Y. Faulconniera, C. Leroux, J. Djianec ve F. Bocquierd, "Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration," *Domestic Animal Endocrinology*, cilt 21, pp. 271-295, 2001.
- [32] F. Zhang, Y. Chen, M. Haiman ve R. Dimarchi, "Leptin: structure, function and biology," *Vitamins & Hormones*, cilt 71, pp. 345-372, 2005.
- [33] J. B. Ruige, J. M. Dekker, W. F. Blum, C. D. Stehouwer, G. Nijpels, J. Mooy, P. Kostanse, L. Bouter ve R. J. Heine, "Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study," *Diabetes Care*, cilt 22, pp. 1097-1104, 1999.